

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/71119 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/4164,
A61P 25/28 // C07D 233/60, 401/06

大字小祝955番地 ウエルファイド株式会社 開発研
究所内 Fukuoka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03373

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0046
大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル
Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 5 月 25 日 (25.05.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/144336 1999 年 5 月 25 日 (25.05.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウェ
ルフアイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION)
[JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁
目6番9号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川崎雅一
(KAWASAKI, Masakazu) [JP/JP]; 〒230-0031 神奈川
県横浜市鶴見区平安町一丁目55-10 Kanagawa (JP).
後藤信治 (GOTOH, Nobuharu) [JP/JP]. 林 義治
(HAYASHI, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚
方市招提大谷2丁目25番1号 ウェルフアイド株式会
社 創薬研究所内 Osaka (JP). 川崎和幸 (KAWASAKI,
Kazuyuki) [JP/JP]; 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町

添付公開書類:

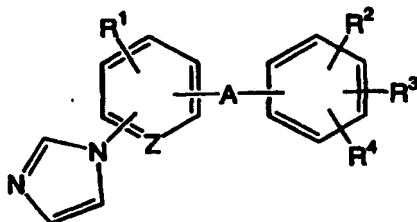
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受
領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MAG EXPRESSION PROMOTERS

(54) 発明の名称: MAG 発現促進剤



(I)

(57) Abstract: MAG expression promoters
containing compounds represented by
general formula (I), optically active
isomers thereof or pharmaceutically
acceptable salts of the same, wherein each
symbol is as defined in the description.
As an example of the compounds
represented by the general formula (I),
4-[α -hydroxy-5-(1-imidazolyl)-2-methyl-
benzyl]-3,5-dimethylbenzoic acid may be
cited. These MAG expression promoters
are useful as preventives and/or remedies

for diseases of mammals including humans mainly presenting myelin hypoplasia and, in its turn, myelin sheath hypoplasia or
myelin sheath destruction

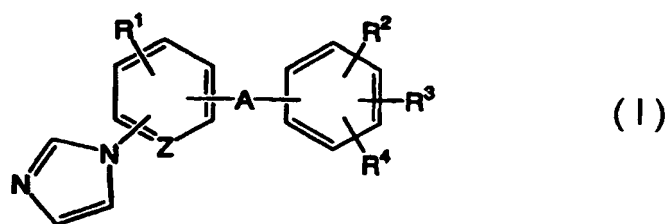
[続葉有]

WO 00/71119 A1



(57) 要約:

本発明のMAG発現促進剤は、一般式



(式中、各記号の定義は明細書中と同義である。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有する。

一般式(I)で表される化合物として、4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸が挙げられる。

本発明のMAG発現促進剤は、ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および/または治療剤として有用である。

明 細 書

M A G 発現促進剤

技術分野

本発明は、M A G 発現促進剤に関し、詳しくは、ミエリン形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療剤として有用な M A G 発現促進剤に関する。特に本発明は、4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を有効成分として含有することを特徴とする M A G 発現促進剤に関する。

背景技術

脊椎動物では多くの情報を高速処理するために有髄神経が発達してきた。有髄神経の特徴である髄鞘は、オリゴデンドロサイトあるいはシュワン細胞の細胞質膜が神経軸索を包み込むことによって形成され、多重層の形態をなす。その結果、神経は絶縁されると同時に非常に高い電気抵抗と非常に低い電気容量をもつ。また、ナトリウムチャネルは髄鞘と髄鞘の切れ目であるランヴィエ絞輪に集積し、インパルスの跳躍伝導を容易にさせ、情報の高速処理（すなわち速い神経伝導速度）を可能にしている。

髄鞘を形成する主成分はミエリンであり、髄鞘の多重層構造を安定させている成分としてミエリン特異的蛋白が知られている。その内、プロテオリピドプロテインおよび P。蛋白はミエリンシート間の架橋および接着に関与し、ミエリン塩基性蛋白（以下 M B P という。）はミエリンシートの細胞質内に存在しシートの緻密化に関与する（Morell P. et al., in Basic Neurochemistry, Siegel GJ et al. Eds. Ravan Press, p.117-143(1994)）。一方、軸索とミエリンシートの接着に関与しているのがミエリン関連糖蛋白（以下 M A G と称することもある）である（Quarles RH, Myelin-associated glycoprotein: functional and clinical aspects, in Neuronal and Glial Proteins: Structure, Function and Clinical Application, Marangos PJ et al. Eds. Academic Press, New York, p. 295(1988)）。

MAGはイムノグロブリンスーパーファミリーに属し、電気泳動上の移動度は100-kDaである。MAGは、ミエリン形成の開始時に、中枢神経系ではオリゴデンドロサイトによって、また末梢神経系ではシュワン細胞によって発現される。MAGのミエリンに占める割合は中枢神経系で1%、末梢神経系で0.1%にすぎないが、最近、MAGが単純な接着分子としての役割のみならず、後述するように、髄鞘の形成と維持に積極的に関与していることが明らかとなってきた。

In vitroにおいてMAGを過剰発現させたシュワン細胞ではミエリン形成が促進されるのに対し(Owens GC et al., J. Cell Biol., 111, p.1171-1182(1990))、MAGの発現を低下させたシュワン細胞ではミエリン形成が抑制される(Owens GC et al., Neuron, 7, p.565-575(1991))。 In vivo においてMAG欠損マウスの有髄神経数は減少し、無髄神経数が増大するが、ミエリン形成速度の低下が関与していると考えられている(Bartsch S. et al., Brain Res. 762, p.231-234(1997))。一方、軸索とミエリンシートの接触部に形態異常が見られるものの、正常マウスとMAG欠損マウスの有髄神経数、ミエリンシートの厚さ、軸索径に差異がないとの報告(Li C. et al. Nature, 369, p.747-750(1994))もある。したがって、MAGとミエリン形成との関連性については不明な点もいまだ多い。

また、ミエリン形成の分子メカニズムについても現在のところ、MAGが軸索の受容体と結合することによって、Fyn チロシンキナーゼが活性化され(Umemori H. et al., Nature, 367, p.572-576(1994))、続いてMBP遺伝子の発現が促進されることが報告(Umemori H., J. Neurosci., 19, p.1393-1397(1999))されているのみで、まだ十分明らかにされているとはいえない。

ミエリンの形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする病態には、多発性硬化症(Multiple sclerosis)、脳炎(Encephalitis)、脊髄炎(Myelitis)、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症、Charcot-Marie-Tooth病などが知られている(安田武司ら、臨床検査、40、p.760-766(1996))。

これらの疾患に対し、インターフェロン、ステロイド、ガンマグロブリン、血漿交換または免疫抑制剤による治療が報告(祖父江 元、脳と発達、30、p.115-

120(1998)、春川 肇ら、日本臨床、55、p. 187-194(1997)) されているが、未だ満足される状況にはない。一方、多発性硬化症患者に於いては、発症早期に M A G の消失が観察されていることなどから (Moller JR, Ann. Neurol., 22, p. 469-474(1987))、M A G の発現を促進する薬物は上記病態の発症予防および／または治療に有効であることが期待される。

一方、特開昭 6 0 - 3 4 9 5 2 号公報、特公昭 6 4 - 7 0 7 4 号公報、特公平 3 - 1 6 3 4 8 号公報、特公平 4 - 1 5 7 8 1 号公報、特公平 4 - 1 5 7 8 2 号公報、特公平 5 - 2 9 0 3 1 号公報、特公平 5 - 4 1 1 4 3 号公報、特公平 5 - 7 4 5 8 9 号公報には、強力な T X A₂ の生合成阻害作用、血小板凝集抑制作用および血管拡張作用などの薬理作用を有し、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、急性心臓死、狭心症、高血圧、ぜん息、腎炎などの予防や治療のために有用な後述する一般式 (I) で表される化合物、その光学活性体およびその医薬上許容し得る塩類が開示されている。また、WO 第 9 7 / 2 4 3 3 3 号パンフレットには、これらの化合物のうち 4 - [α - ヒドロキシ - 5 - (1 - イミダゾリル) - 2 - メチルベンジル] - 3 , 5 - ジメチル安息香酸、その光学活性体およびその医薬上許容される塩類が糖尿病性合併症予防および／または治療剤として有用である旨開示されている。

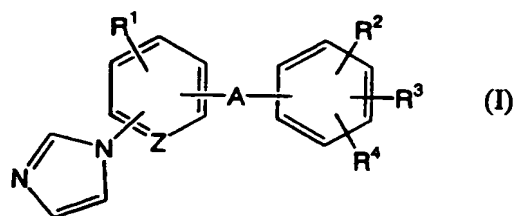
しかしながら、後述する一般式 (I) で表される化合物が M A G の発現を促進する作用を有することは記載も示唆もなされていない。

本発明の目的は、M A G 発現促進剤を提供すること、詳しくは、ミエリン形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療剤となり得る M A G 発現促進剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記の一般式 (I) で表される化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩類が M A G の発現を促進すること、さらにミエリン形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療剤として有用であることを見出して、以下に示す本発明を完成するに至った。

(1) 一般式 (I)



(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R² および R³ は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R⁴ はアルキル基、-COOH、-COOR⁵、-CONR⁶R⁷、
-CH₂NR⁶R⁷、-CH₂OHまたは-CH₂OR⁸を示す。

ここで、R⁵ および R⁸ はアルキル基を示し、R⁶ および R⁷ は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、R⁶ および R⁷ が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは-CH(OH)-、-C(=O)-または-CH₂-を示す。

Zは=CH-または=N-を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類(以下、本発明化合物と総称することもある)を含有するMAG発現促進剤。

(2) ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全に起因する疾患を適応症とする上記(1)記載のMAG発現促進剤。

(3) ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患を適応症とする上記(1)記載のMAG発現促進剤。

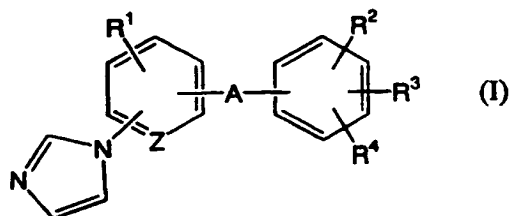
(4) ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth病を適応症とする上記(1)記載のMAG発現促進剤。

(5) 一般式(I)中、R¹がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(1)~(4)いずれか記載のMAG発現促進剤。

(6) 4-[α-ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩

類を含有するMAG発現促進剤。

(7) 一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

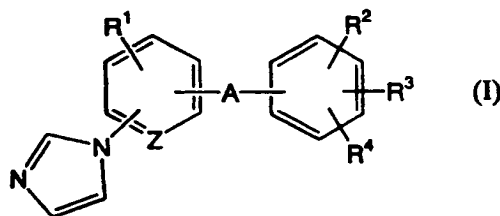
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、MAGの発現を促進する方法。

(8) 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(7)記載の方法。

(9) 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、MAGの発現を促進する方法。

(10) 一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2 \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2 \text{OH}$ または $-\text{CH}_2 \text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

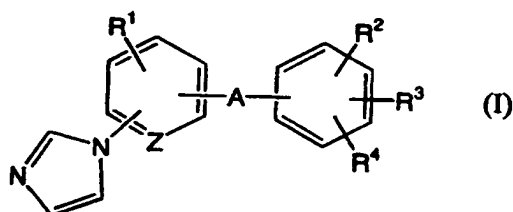
Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、ミエリン形成不全に起因する疾患の予防および/または治療方法。

(11) 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(10)記載の方法。

(12) 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、ミエリン形成不全に起因する疾患の予防および/または治療方法。

(13) 一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2 \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2 \text{OH}$ または $-\text{CH}_2 \text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異

なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

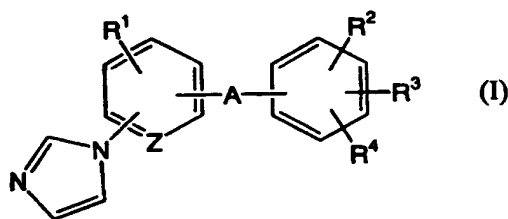
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。）

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療方法。

(14) 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(13)記載の方法。

(15) 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療方法。

(16) 一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。）

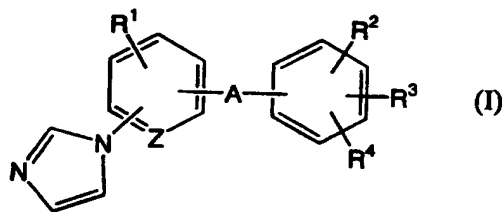
で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを

含む哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症もしくはCharcot-Marie-Tooth 病の予防および／または治療方法。

(17) 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記 (16) 記載の方法。

(18) 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3, 5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症もしくはCharcot-Marie-Tooth 病の予防および／または治療方法。

(19) M A G 発現促進剤を製造する為の一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

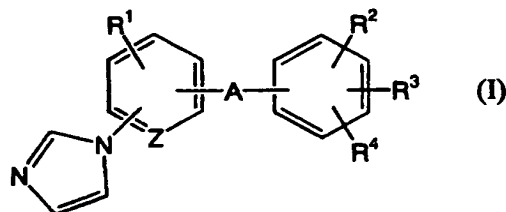
で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

(20) 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキ

シ基である上記（１９）記載の使用。

（２１） M A G発現促進剤を製造する為の４－〔α－ヒドロキシ－５－（１－イミダゾリル）－２－メチルベンジル〕－３，５－ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

（２２） ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全に起因する疾患を適応症とするM A G発現促進剤を製造する為の一般式（Ⅰ）



（式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。）

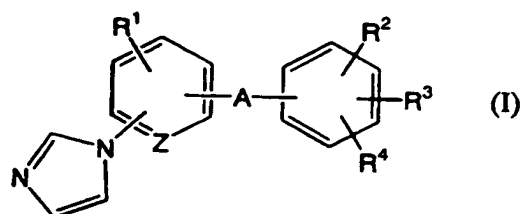
で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

（２３） 一般式（Ⅰ）中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記（２２）記載の使用。

（２４） ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全に起因する疾患を適応症とするM A G発現促進剤を製造する為の４－〔α－ヒドロキシ－５－（１－イミダゾリル）－２－メチルベンジル〕－３，５－ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

（２５） ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患を適応症とするM A G発現促進剤を製造する為の一般式

(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

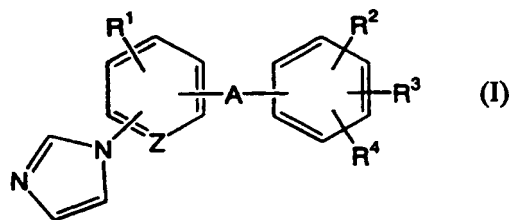
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

(26) 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(25)記載の使用。

(27) ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患を適応症とするMAG発現促進剤を製造する為の4- $[\alpha$ -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

(28) ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth病を適応症とするMAG発現促進剤を製造する為の一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

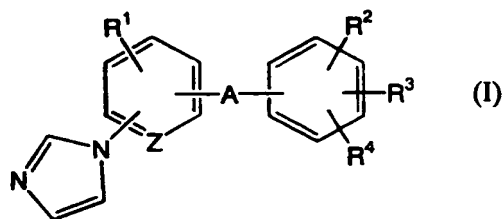
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

(29) 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(28)記載の使用。

(30) ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth病を適応症とするMAG発現促進剤を製造する為の4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

(31) 一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有するMAG発現促進剤、および当該MAG発現促進剤をMAG発現促進に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

(32) 一般式(1)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である上記(31)記載の商業的パッケージ。

(33) 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3, 5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有するMAG発現促進剤、および当該MAG発現促進剤をMAG発現促進に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

図面の簡単な説明

図1、図2および図3は、実験例1の結果を示す顕微鏡写真であり、図1は、軸索のミエリン化に対する陰性対照化合物(DMSO)添加時の効果を示す顕微鏡写真である。

図2は、軸索のミエリン化に対する陽性対照化合物(アスコルビン酸)添加時の効果を示す顕微鏡写真である。

図3は、軸索のミエリン化に対する本発明化合物(後述するY-128)添加時の効果を示す顕微鏡写真である。

図4は、実験例2により得られたX線フィルムの画像を示す図であり、本発明

化合物、陰性対照化合物または陽性対照化合物を用いた培養細胞中のMAG発現量の様子を示している。

図5は、実験例3の結果を示すグラフであり、本発明化合物、陰性対照化合物または陽性対照化合物を用いた培養細胞中のMAG発現量の経時変化を示している。

発明の実施の形態

本発明のMAG発現促進剤とは、in vitroまたはin vivoでMAGの発現を遺伝子レベルまたはタンパク質レベルで促進させるものであればいずれのものも含まれる。

また、ミエリン形成不全に起因する疾患とは、ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする病態を有するすべての疾患が含まれる。

更に、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患とは、ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする病態を有するすべての疾患が含まれる。たとえば、多発性硬化症 (Multiple sclerosis)、脳炎 (Encephalitis)、脊髄炎 (Myelitis)、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症、Charcot-Marie-Tooth 病等が例示される。

本明細書中、一般式 (I) 中の各記号の定義は次の通りである。

R¹ におけるハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、塩素原子が好ましい。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ におけるアルキル基とは、炭素数 1～10 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、炭素数 1～4 個のアルキル基が好ましい。

R¹ におけるアルコキシ基とは、炭素数 1～6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基であり、メトキシ、エトキシ、フロボキシ、イソプロボキシ、ブトキ

シ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

本発明化合物は、特開昭60-34952号公報、特公昭64-7074号公報、特公平3-16348号公報、特公平4-15781号公報、特公平4-15782号公報、特公平5-29031号公報、特公平5-41143号公報、特公平5-74589号公報に記載された方法によって合成することができる。

本発明化合物に於ける光学活性体は、ラセミ分割などの常法により製造することができる。

本発明化合物に於ける医薬上許容される塩類とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、もしくはフマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、サリチル酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩、リジンなどのアミノ酸との塩などが挙げられる。更に、それらの1/2水和物、1/3水和物、2/3水和物、1水和物、3/2水和物、2水和物なども含まれる。これらの塩類も常法により製造することができる。

本発明化合物は、ヒトをはじめウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対して、MAGの発現を促進させるMAG発現促進剤の有効成分として使用される。したがって、本発明化合物は、ミエリン形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療剤として、特に多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth 病の予防および／または治療剤として有用である。

本発明化合物のうち好ましい化合物として、以下の化合物を挙げることができる。

① 2-(1-イミダゾリル)- α -(2,4,6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノール

② 2-(1-イミダゾリル)-2',4',6'-トリメチルベンゾフェノン

- ③ 4-(1-イミダゾリル)- α -(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ④ 3-クロロ-4-(1-イミダゾリル)- α -(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑤ 3-(1-イミダゾリル)- α -(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑥ 2-クロロ-5-(1-イミダゾリル)- α -(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑦ 5-(1-イミダゾリル)-2-メチル- α -(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノールおよびその1塩酸塩
- ⑧ 5-(1-イミダゾリル)-2-メトキシ- α -(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑨ 5-(1-イミダゾリル)-2-メチル- α -(4-ヒドロキシメチル-2, 6-ジメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑩ 2-クロロ-5-(1-イミダゾリル)- α -(4-ヒドロキシメチル-2, 6-ジメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑪ 5-(1-イミダゾリル)-2-メチル- α -(4-メトキシメチル-2, 6-ジメチルフェニル)ベンゼンメタノール
- ⑫ 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3, 5-ジメチル安息香酸およびそのナトリウム塩・1/2水和物
- ⑬ 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3, 5-ジメチル安息香酸メチル
- ⑭ 5-(1-イミダゾリル)-2, 2', 6'-トリメチル-4'-(1-イミダゾリルメチル)ベンゾフェノン
- ⑮ 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3, 5-ジメチル安息香酸エチル
- ⑯ N-メチル 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3, 5-ジメチル安息香酸アミド

- ⑰ 4-〔 α -ヒドロキシ-2-クロロ-5-(1-イミダゾリル)ベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸
- ⑱ 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メトキシベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸
- ⑲ (S)-4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸(以下Y-128と称することもある)
- ⑳ 4-〔5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸
- ㉑ (S)-4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸メチル
- ㉒ α -〔2-(1-イミダゾリル)ピリジン-5-イル]-2,4,6-トリメチルベンゼンメタノール

本発明のMAG発現促進剤は、一般的な医薬組成物または医薬製剤として調製され、経口または非経口的に投与される。たとえば、本発明化合物と製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)とを混合して得られる医薬組成物または医薬製剤を経口または非経口に適した形態で処方することができる。医薬製剤には、固体製剤、半固体製剤、液体製剤が含まれ、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等が挙げられる。

固体製剤とする場合には、添加剤が用いられる。添加剤としては、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが挙げられる。錠剤は、必要に応じて、通常の剤皮

を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠とすることができ、更に二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合には、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリン酸、ミリスチン酸またはバルミチン酸のグリセリドなど）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）などが挙げられる。

液体製剤とする場合には、添加剤が用いられ、たとえば塩化ナトリウム、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが用いられる。特に注射剤とする場合には、無菌の水溶液（たとえば生理食塩水）、等張液、油性液（たとえばゴマ油、大豆油）が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤（たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム）、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤（たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール）などを併用してもよい。さらに、点眼剤とする場合には、水性液剤または水溶液が用いられ、特に無菌の注射用水溶液が挙げられる。点眼剤には緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。緩衝剤としては、刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい。また、pHは通常約6～8.5に調整することが好ましい。

医薬組成物または医薬製剤中に於ける本発明化合物の含有量は、医薬組成物または医薬製剤の0.1～100重量%であり、適当には1～50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わり得るが、通常、経口投与の場合、成人一日当たり0.01～100mg/kg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。投与には、経口、直腸および非経口（例として、筋肉、静脈内、経皮および皮下が挙げられる）投与を含む。

実施例

以下に、製剤処方例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

製剤処方例 1：フィルムコート錠

Y-128	50.0 mg
D-マンニトール	70.5 mg
トウモロコシデンプン	16.0 mg
炭酸水素ナトリウム	15.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0 mg
タルク	5.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

Y-128、D-マンニトール、トウモロコシデンプンおよび炭酸水素ナトリウムを混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を噴霧して流動造粒した。造粒物を24メッシュの篩に通した後、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）で1錠当たり160mgの錠剤を製造した。次に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをフィルムコーティング基剤として1錠当たり6mgのコーティングをこの錠剤に施して、フィルムコート錠を製造した。

製剤処方例 2：細粒剤

Y-128	10 %
D-マンニトール	89.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 %

Y-128とD-マンニトールを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて練合、造粒し50℃で乾燥した。造粒物を32メッシュの篩に通して細粒剤を製造した。

製剤処方例 3：錠剤

Y-128	50.0 mg
D-マンニトール	30.0 mg
トウモロコシデンプン	19.0 mg

炭酸水素ナトリウム	15.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

Y-128、D-マンニトール、トウモロコシデンプンおよび炭酸水素ナトリウムを混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を噴霧して流動造粒した。造粒物を24メッシュの篩に通した後、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）で1錠当たり120mgの錠剤を製造した。

製剤処方例4：細粒剤

Y-128	5%
D-マンニトール	92%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3%

Y-128とD-マンニトールを混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を加えて練合、造粒し50℃で乾燥した。造粒物を32メッシュの篩に通して細粒剤を製造した。

以下、本発明のMAG発現促進剤の薬理作用を実験例により説明する。

実験例1

神経細胞の調製は金承業の方法（脳・神経研究のプロトコール 培養細胞から機能解析へ、御子柴克彦、清水孝雄 編、羊土社）に従った。すなわち、妊娠18日の雌性ラット（Crj: CD(SD) IGS）から胎仔を摘出し、実体顕微鏡下で脊髄後根神経節（以下DRGという）を摘出した。DRGを37℃下で、0.25%のトリプシンとDNase I処理することにより、細胞を分散させた。神経細胞以外の付着性細胞を除去した後、ポリリジンコートしたプレートに細胞（5000個）を播種し、神経成長因子（以下NGFという）（50 ng/ml）を添加した10%のFCSを含むDMEM中、炭酸ガス培養器で培養した。培養3日後、Ara-C（1 μmol/l）を含む培地に交換し、神経細胞以外の増殖性の細胞を排除した。

シュワン細胞の調製は松岡一郎の方法（Springerニューロサイエンス・ラボマ

ニューアル 1、畠中 寛 編、シュープリンガー・フェアラーク東京)に従った。すなわち、実体顕微鏡下で、新生仔ラット(生後 1~3 日、(Crj: CD(SD) IGS))の坐骨神経を摘出し、外膜を除去した。CMF-HBSS 中トリプシン・コラゲナーゼと DNase I で処理することにより、細胞を分散させ、培養用フラスコを用い 10% の FCS を含む DMEM 中、炭酸ガス培養器で培養した。Ara-C を含む培地中で培養した後、細胞を回収し、その細胞浮遊液を順次、抗 Thy 1. 1、ウサギ補体で処理することにより、シュワン細胞以外の細胞を排除した。コラーゲンコートした培養用フラスコを用い 10% の FCS を含む DMEM 中、炭酸ガス培養器で培養した。

D R G 神経細胞の培養開始から 1 週間後、シュワン細胞(20,000 個)を D R G 神経細胞を培養しているプレートに播いた。共培養の培地は 2 $\mu\text{mol}/\ell$ の forskolin、50 ng/ml の NGF、10% の FCS を含む DMEM とした。翌日、シュワン細胞が定着してからジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した本発明化合物(上記の Y-128 を用いた)(3 $\mu\text{mol}/\ell$)あるいは陽性対照化合物としてアスコルビン酸(50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を 2~3 日毎に添加した。また、陰性対照化合物としては媒体である DMSO を同様に処置した。

共培養開始から 2 週間後、Eldridge C F らの方法(J. Cell Biol., 105, p. 1023-1034(1987))に従い、ミエリンを染色した。すなわち、10% 中性緩衝ホルマリン溶液で細胞を固定し、一晚 4℃ で保存した。ホルマリン溶液を除去した後、0.1% オスミウム酸溶液で 1 時間再固定した。Sudan Black B 染色液で 30 分間染色した。染色したサンプル(各群 12 ウェル)を顕微鏡下で観察し、各ウェル中でもっとも顕著に軸索が染色されている部分を 1 視野選び、ポラロイドカメラで撮影した。

図 1~図 3 に各群の染色した軸索の写真を示す。媒体添加群では、すべてのウェルに於いて軸索は染色されなかった(図 1 参照)。アスコルビン酸添加群では、すべてのウェルに於いて軸索は強く染色された(図 2 参照)。本発明化合物(Y-128)添加群(3 $\mu\text{mol}/\ell$)では、12 ウェル中 5 ウェルに於いてアスコルビン酸添加群とほぼ同様に軸索が強く染色された(図 3 参照)。上記実験例により、本発明化合物(Y-128)は軸索のミエリン化を促進させたことが判明し

た。

実験例 2

実験例 1 に記述した方法にて、DRG 神経細胞とシュワン細胞を共培養した。本発明化合物 (Y-128) (1、3、10 または 30 $\mu\text{mol}/\ell$) あるいは陽性対照化合物としてアスコルビン酸 (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含有する DMSO 溶液を 2 日毎に 2 週間培地に添加した。なお、陰性対照化合物として媒体である DMSO を同様に添加した。化合物の添加を開始してから 2 週間後、培地を除去し、ウェルにドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を含むサンプルバッファーを添加し細胞を可溶化した。

その一部をポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離し、泳動されたタンパク質を PVDF 膜に転写した。免疫ブロット法と化学発光により、目的のタンパク質を X 線フィルム上に検出した。約 100 kDa の泳動位置に検出されたバンドをミエリン関連糖タンパク質 (MAG) のシグナルと同定した。X 線フィルムをスキャニングして画像をコンピュータに取り込み、解析ソフトウェア ImageQuaNT

(Molecular Dynamics 社製) を用いて MAG の発現量を半定量した。図 4 にその X 線フィルムによる MAG 発現量の様子を示す。上記実験例により、本発明化合物 (Y-128) は 3 $\mu\text{mol}/\ell$ の濃度から MAG の発現を増加させたことが判明した。

実験例 3

実験例 1 に記述した方法にて DRG 神経細胞とシュワン細胞を共培養した。本発明化合物 (Y-128) (10 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) あるいは陽性対照化合物としてアスコルビン酸 (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含有する DMSO 溶液を 2 日毎に培地に添加した。なお、陰性対照化合物として媒体である DMSO を同様に添加した。化合物の添加を開始前、および開始してから 3、6、9、12、15 または 18 日後、実験例 2 と同様に、MAG を定量した。図 5 にその結果を示す。

上記実験例により、本発明化合物 (Y-128) は添加 6 日後および 12 日後に極大的に MAG の発現を増加させ、18 日後に MAG の発現が消失したことが判明した。本発明化合物 (Y-128) による MAG 発現の経時変化は陽性対照

化合物のアスコルビン酸と同等であった。

実験例 4 : 実験的アレルギー性脳脊髄炎

(EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis))

モルモットのミエリン塩基性蛋白は脊髄ホモジネートを酸抽出した後、硫酸アンモニウム沈殿させ調製する。ミエリン塩基性蛋白と同量のFreundの完全アジュバント (4 mg/mlのMycobacteria H37Raを含む) とを混合させ、エマルジョン化させる。調製したエマルジョン (0.1 ml) を 8~12週齢の雌性Lewis ラットの後肢の足裏に一回注射する。Y-128 (10 mg/kg) をEAE誘導直後から一日一回4週間経口投与する。最終投与後、ラットの症状を下記のようにスコア化し、効果を判定する。

- | | | |
|--------------|--------------|----------|
| 0 : 症状無し | 1 : グラリとした尻尾 | 2 : 後肢麻痺 |
| 3 : 四肢すべての麻痺 | 4 : 瀕死の状態 | 5 : 死亡 |

実験例 5 : アレルギー性神経炎

(EAN (Experimental Autoimmune Neuritis))

100 μ g の蛋白ペプチド (牛P2蛋白のアミノ酸配列の内53~78に相当) と同量のFreundの完全アジュバント (0.5 mg/mlのMycobacterium tuberculosisを含む) とを混合させ、エマルジョン化させる。調製したエマルジョン (0.1 ml) を 6~8週齢の雌性Lewis ラットの後肢の足裏に一回注射する。Y-128 (10 mg/kg) をEAN誘導直後から一日一回4週間経口投与する。最終投与後、ラットの症状を下記のようにスコア化し、効果を判定する。

- | | | |
|--------------|--------------|--------------|
| 0 : 症状無し | 1 : 力が減弱した尻尾 | 2 : グラリとした尻尾 |
| 3 : 正向維持の障害 | 4 : 正向維持の消失 | 5 : 失調性歩行 |
| 6 : 後肢の軽度な麻痺 | 7 : 重度の麻痺 | 8 : 四肢の不全麻痺 |
| 9 : 瀕死の状態 | 10 : 死亡 | |

産業上の利用可能性

本発明のMAG発現促進剤は、ミエリン形成不全、ひいては髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および/または治療剤として有用である。詳細に述べると、ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊

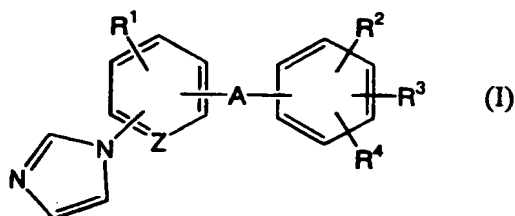
髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症およびCharcot-Marie-Tooth病等の疾患の予防および／または治療剤として有用である。

結び

本出願は、日本で出願された平成11年特許願第144336号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。本発明は、本明細書に記載した特定の実施態様によって、その範囲を限定されるべきではない。本発明の種々の改変および変更は、先の記載から当業者に明らかになるであろう。そのような改変および変更は、本発明の範囲内にあることが意図される。本明細書で引用された種々の公報等による開示は、引用することによってその全体が本発明に組み込まれている。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有するMAG発現促進剤。

2. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全に起因する疾患を適応症とする請求の範囲1記載のMAG発現促進剤。

3. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患を適応症とする請求の範囲1記載のMAG発現促進剤。

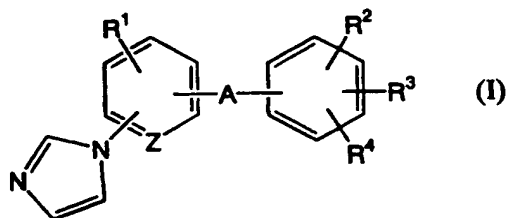
4. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth病を適応症とする請求の範囲1記載のMAG発現促進剤。

5. 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲1~4いずれか記載のMAG発現促進剤。

6. 4- $[\alpha$ -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]

— 3, 5 —ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有するMAG発現促進剤。

7. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

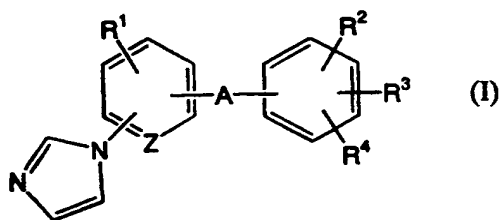
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、MAGの発現を促進する方法。

8. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲7記載の方法。

9. 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3, 5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、MAGの発現を促進する方法。

10. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

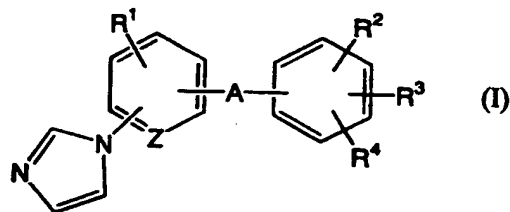
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、ミエリン形成不全に起因する疾患の予防および/または治療方法。

11. 一般式(I)中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲10記載の方法。

12. 4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、ミエリン形成不全に起因する疾患の予防および/または治療方法。

13. 一般式(I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異

なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

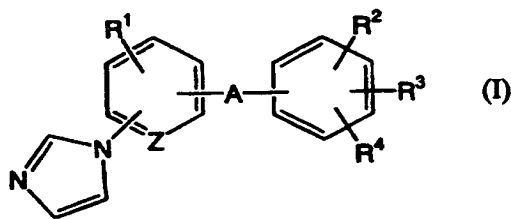
Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。）

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療方法。

14. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲 13 記載の方法。

15. 4- $[\alpha$ -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患の予防および／または治療方法。

16. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。）

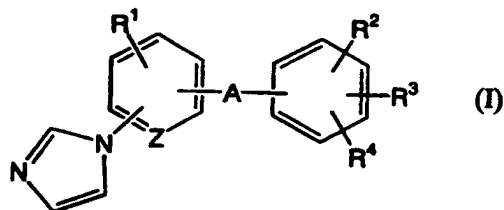
で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを

含む哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症もしくはCharcot-Marie-Tooth 病の予防および／または治療方法。

17. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲 16 記載の方法。

18. 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症もしくはCharcot-Marie-Tooth 病の予防および／または治療方法。

19. MAG 発現促進剤を製造する為の一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

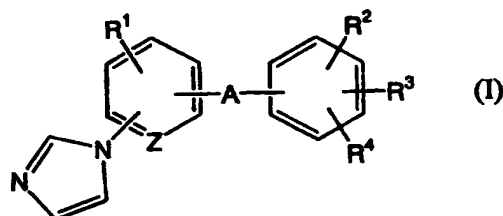
で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

20. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基

である請求の範囲 19 記載の使用。

21. MAG 発現促進剤を製造する為の 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

22. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全に起因する疾患を適応症とする MAG 発現促進剤を製造する為の一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

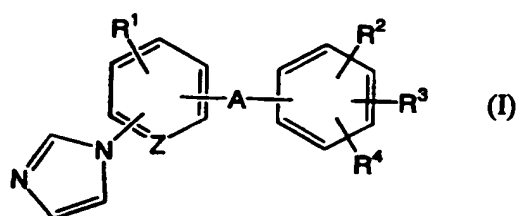
Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

23. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲 22 記載の使用。

24. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、ミエリン形成不全に起因する疾患を適応症とする MAG 発現促進剤を製造する為の 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

25. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患を適応症とする MAG 発現促進剤を製造する為の一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

Aは $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

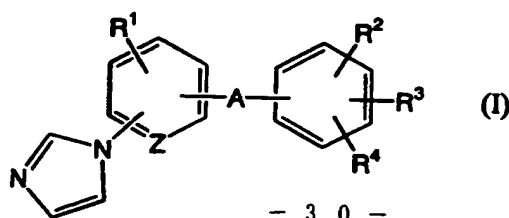
Zは $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

26. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲25記載の使用。

27. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、髄鞘の形成不全または髄鞘の破壊を主体とする疾患を適応症とするMAG発現促進剤を製造する為の4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

28. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth病を適応症とするMAG発現促進剤を製造する為の一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す。

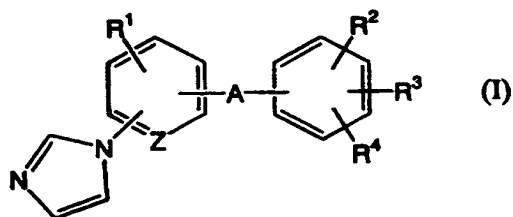
Z は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

29. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲 28 記載の使用。

30. ヒトを含む哺乳動物の疾患であって、多発性硬化症、脳炎、脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、重金属中毒、ジフテリア中毒、甲状腺機能低下症、異染性白質変性症またはCharcot-Marie-Tooth 病を適応症とするMAG発現促進剤を製造する為の4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類の使用。

31. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示す。

R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはアルキル基を示す。

R^4 はアルキル基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ を示す。

ここで、 R^5 および R^8 はアルキル基を示し、 R^6 および R^7 は同一または異

なって水素原子またはアルキル基を示すか、 R^6 および R^7 が結合して隣接する窒素原子とともに形成するイミダゾールを示す。

A は $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ または $-CH_2-$ を示す。

Z は $=CH-$ または $=N-$ を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有する M A G 発現促進剤、および当該 M A G 発現促進剤を M A G 発現促進に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

32. 一般式 (I) 中、 R^1 がハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基である請求の範囲 31 記載の商業的パッケージ。

33. 4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸、その光学活性体またはその医薬上許容される塩類を含有する M A G 発現促進剤、および当該 M A G 発現促進剤を M A G 発現促進に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

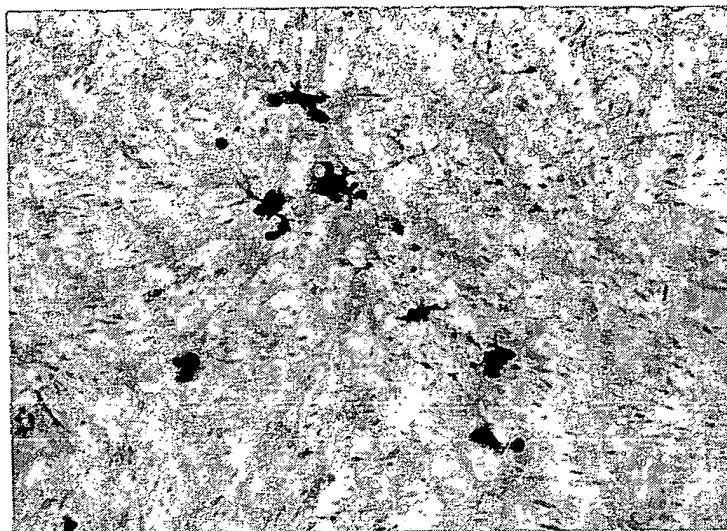


図 1

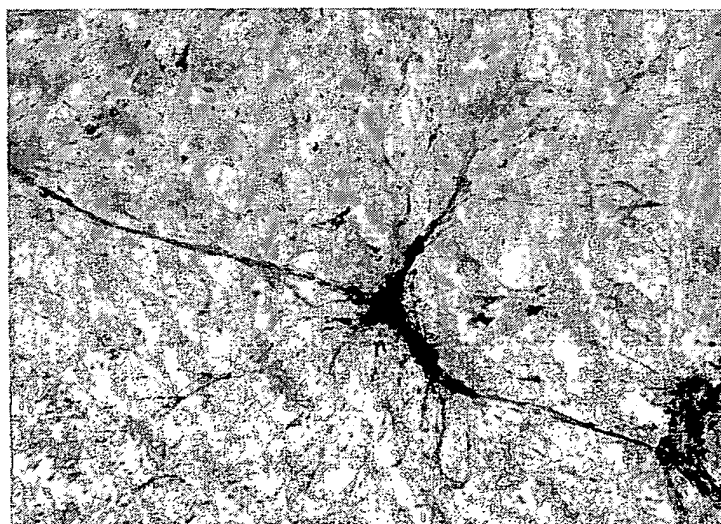


図 2

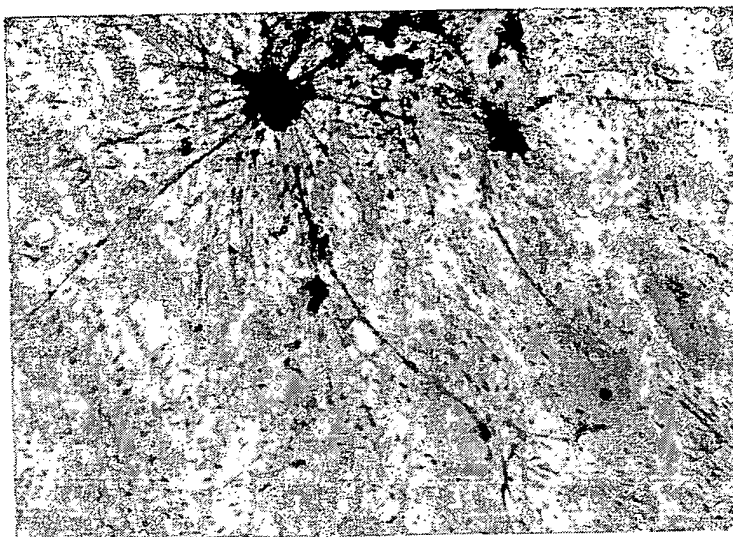
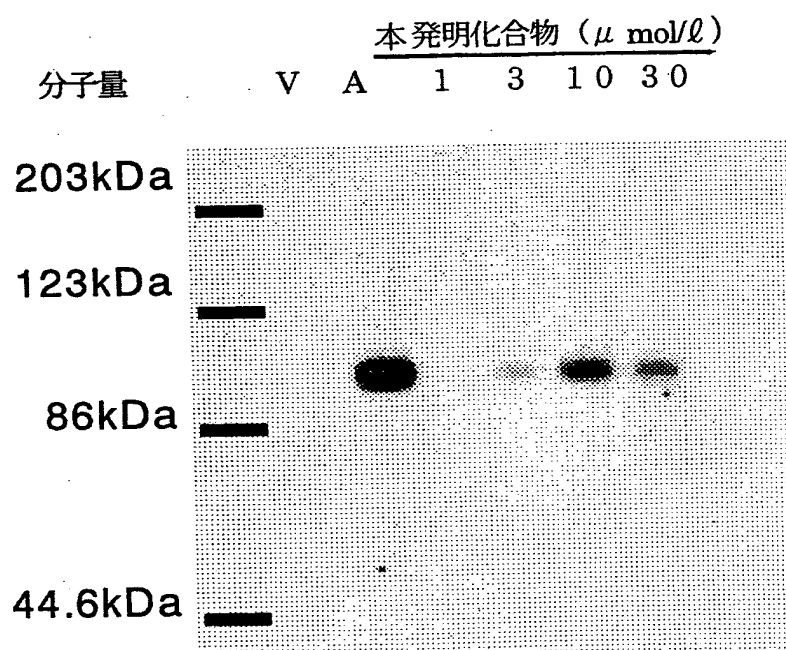


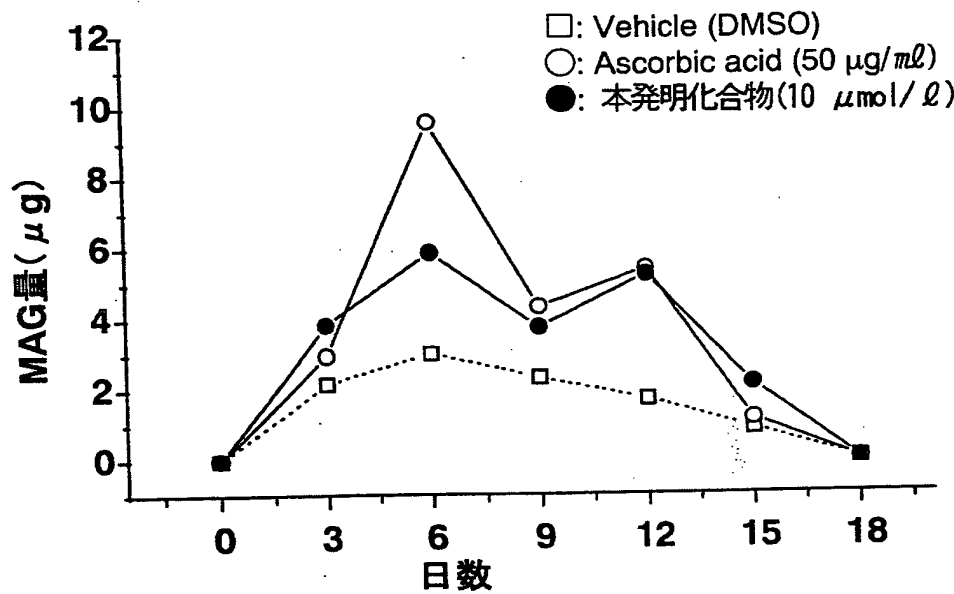
図 3



V : DMSO、A : アスコルビン酸 ($50 \mu\text{g/ml}$)

培養細胞中のMAG発現量に対する本発明化合物の効果

図 4



本発明化合物添加後のMAG発現量の経時変化

図 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4164, A61P25/28//C07D233/60, C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4164, A61P25/28, C07D233/60, C07D401/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 881218, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 02 December, 1998 (02.12.98), See Claims & WO, 97/24333, A1 & CN, 1209122, A & US, 6060496, A	1-6, 19-33
A	Mineo TSURUTA et al., "Tromboxane; Gosei Kouso Sogaizai (No.1)", Yakugaku Zasshi, Vol.109, No.1, pp.33-45 (1989)	1-6, 19-33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2000 (11.09.00)

Date of mailing of the international search report
19 September, 2000 (19.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03373

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They pertain to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy"
as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/03373

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4164, A61P25/28//C07D233/60, C07D401/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4164, A61P25/28, C07D233/60, C07D401/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 881218, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 02.12月.1998 (02.12.98) 請求の範囲参照。 & WO, 97/24333, A1 & CN, 1209122, A & US, 6060496, A	1-6, 19-33
A	鶴田峯生 他, 「Tromboxane 合成酵素阻害剤 (第1報)」 薬学雑誌, 第109巻第1号, 33-45頁 (1989)	1-6, 19-33

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.09.00

国際調査報告の発送日

19.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

PCT REQUEST

09361

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japanese Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	09361
I	Title of invention	MAG EXPRESSION PROMOTERS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	WELFIDE CORPORATION
II-5	Address:	6-9, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
II-8	Telephone No.	06-6201-1908
II-9	Facsimile No.	06-6232-0676
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	KAWASAKI, Masakazu
III-1-5	Address:	55-10, Heian-cho 1-chome, Tsurumi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 230-0031 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP



PCT REQUEST

09361

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GOTOH, Nobuharu
III-2-5	Address:	c/o Welfide Corporation, Research Laboratories, 25-1, Shodaiohtani 2-chome, Hirakata-shi, Osaka 573-1153 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HAYASHI, Yoshiharu
III-3-5	Address:	c/o Welfide Corporation, Research Laboratories, 25-1, Shodaiohtani 2-chome, Hirakata-shi, Osaka 573-1153 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	KAWASAKI, Kazuyuki
III-4-5	Address:	c/o Welfide Corporation, Development Laboratories, 955, Oaza-Koiwai, Yoshitomimachi, Chikujo-gun, Fukuoka 871-8550 Japan
III-4-6	State of nationality	JP
III-4-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	TAKASHIMA, Hajime
IV-1-2	Address:	Yuki Bldg., 3-9, Hiranomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan
IV-1-3	Telephone No.	06-6227-1156
IV-1-4	Facsimile No.	06-6227-0260
IV-1-5	e-mail	takatony@mb.infoweb.ne.jp



V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	<p>AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT</p> <p>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT</p> <p>EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT</p> <p>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT</p>
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	<p>AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW</p>
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	25 May 1999 (25.05.1999)
VI-1-2	Number	144336/1999
VI-1-3	Country	JP
VII-1	International Searching Authority Chosen	Japanese Patent Office (JPO) (ISA/JP)

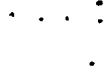
VIII	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
VIII-1	Request	4	—
VIII-2	Description	23	—
VIII-3	Claims	9	—
VIII-4	Abstract	1	abst09361.txt
VIII-5	Drawings	3	—
VIII-7	TOTAL	40	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	—
VIII-10	Copy of general power of attorney	✓	—
VIII-16	PCT-EASY diskette	—	diskette
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-19	Language of filing of the International application	Japanese	
IX-1	Signature of applicant or agent		
IX-1-1	Name (LAST, First)	TAKASHIMA, Hajime	(Seal)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported International application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported International application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

06 December 2001 (06.12.01)

Applicant's or agent's file reference

09361

International application No.

PCT/JP00/03373

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

25 May 2000 (25.05.00)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

WELFIDE CORPORATION
6-9, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

06-6201-1908

Facsimile No.

06-6232-0676

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

MITSUBISHI PHARMA CORPORATION
6-9, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

06-6201-1908

Facsimile No.

06-6232-0676

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

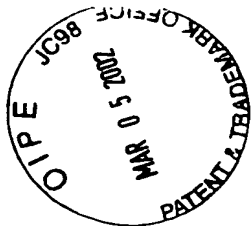
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Masashi HONDA

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

JUL 17 2000

TAKASHIMA, Hajime
Yuki Bldg.3-9, Hiranomachi 3-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0046
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 04 July 2000 (04.07.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 09361	International application No. PCT/JP00/03373

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

WELFIDE CORPORATION (for all designated States except US)

KAWASAKI, Masakazu et al (for US)

International filing date : 25 May 2000 (25.05.00) ✓

Priority date(s) claimed : 25 May 1999 (25.05.99) ✓

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 09 June 2000 (09.06.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

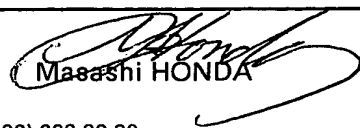
ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  Masashi HONDA
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKASHIMA, Hajime
Yuki Bldg.
3-9, Hiranomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046
JAPON

SEP. 25. 2000

Date of mailing (day/month/year) 13 September 2000 (13.09.00)		
Applicant's or agent's file reference 09361	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/JP00/03373	International filing date (day/month/year) 25 May 2000 (25.05.00)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 May 1999 (25.05.99)	
Applicant WELFIDE CORPORATION et al		

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
25 May 1999 (25.05.99)	11/144336	JP	04 Augu 2000 (04.08.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Somsak Thiphrakesone Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

WO 00/71119
PCT/JP00/03373

PCT

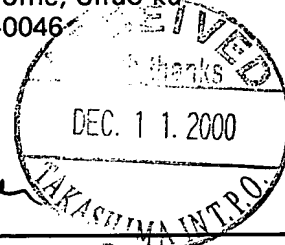
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKASHIMA, Hajime
Yuki Bldg.
3-9, Hiranomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 30 November 2000 (30.11.00)		
Applicant's or agent's file reference 09361		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/03373	International filing date (day/month/year) 25 May 2000 (25.05.00)	Priority date (day/month/year) 25 May 1999 (25.05.99)
Applicant WELFIDE CORPORATION et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AG,AU,DZ,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 30 November 2000 (30.11.00) under No. WO 00/71119

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

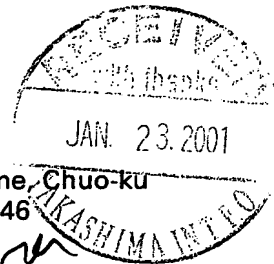
TAKASHIMA, Hajime

Yuki Bldg.

3-9, Hiranomachi 3-chome, Chuo-ku

Osaka-shi, Osaka 541-0046

JAPON



Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)		
Applicant's or agent's file reference 09361		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/03373	International filing date (day/month/year) 25 May 2000 (25.05.00)	
Priority date (day/month/year) 25 May 1999 (25.05.99)		
Applicant WELFIDE CORPORATION et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AG, AU, BG, CA, CN, CZ, DE, DZ, IL, JP, KR, MN, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Kiwa Mpay <i>KHP</i> Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4164, A61P25/28//C07D233/60, C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4164, A61P25/28, C07D233/60, C07D401/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 881218, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 02 December, 1998 (02.12.98), See Claims & WO, 97/24333, A1 & CN, 1209122, A & US, 6060496, A	1-6, 19-33
A	Mineo TSURUTA et al., "Tromboxane; Gosei Kouso Sogaizai (No.1)", Yakugaku Zasshi, Vol.109, No.1, pp.33-45 (1989)	1-6, 19-33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2000 (11.09.00)Date of mailing of the international search report
19 September, 2000 (19.09.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03373

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They pertain to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy"
as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 13 JUL 2001

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 09361	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/03373	国際出願日 (日.月.年) 25.05.00	優先日 (日.月.年) 25.05.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A61K31/4164, A61P25/28//C07D233/60, C07D401/06		
出願人 (氏名又は名称) ウエルファイド株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 07.12.00	国際予備審査報告を作成した日 27.06.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘 實 謙二	4 P 7433
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- 國際出願全体

- ☒ 請求の範囲 7-18

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 7-18 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 7-18 は、実質的に治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条 (4) (i) 及び PCT 規則 67.1 (i V) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 7-18 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-6, 19-33

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-6, 19-33

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-6, 19-33

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献:

1) EP, 881218, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.)
02.12月.1998 (02.12.98)

2) 薬学雑誌、第109巻第1号、33-45頁(1989)

この出願の発明において使用される化合物は上記文献に記載されているが、
該化合物をMAG発現促進剤として使用する点については、記載されておらず、
また自明の事項でもない。



PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 09361	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP00/03373	国際出願日 (日.月.年) 25.05.00	優先日 (日.月.年) 25.05.99	
出願人(氏名又は名称) ウエルファイド株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/4164, A61P25/28//C07D233/60, C07D401/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/4164, A61P25/28, C07D233/60, C07D401/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 881218, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 02.12月.1998 (02.12.98) 請求の範囲参照。 & WO, 97/24333, A1 & CN, 1209122, A & US, 6060496, A	1-6, 19-33
A	鶴田峯生 他, 「Tromboxane 合成酵素阻害剤 (第1報)」 薬学雑誌、第109巻第1号、33-45頁 (1989)	1-6, 19-33

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.09.00

国際調査報告の発送日

19.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 06 décembre 2001 (06.12.01)	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 25 mai 2000 (25.05.00)
Applicant's or agent's file reference 09361	
International application No. PCT/JP00/03373	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address WELFIDE CORPORATION 6-9, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No. 06-6201-1908	
	Facsimile No. 06-6232-0676	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 6-9, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No. 06-6201-1908	
	Facsimile No. 06-6232-0676	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Masashi HONDA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Fujimura Yamato Seimei Bldg.
2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0044
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 August 2001 (22.08.01)	
Applicant's or agent's file reference 09361	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/03373	International filing date (day/month/year) 25 May 2000 (25.05.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant
 ☐ the inventor
 ☒ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address TAKASHIMA, Hajime Yuki Bldg. 3-9, Hiranomachi 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

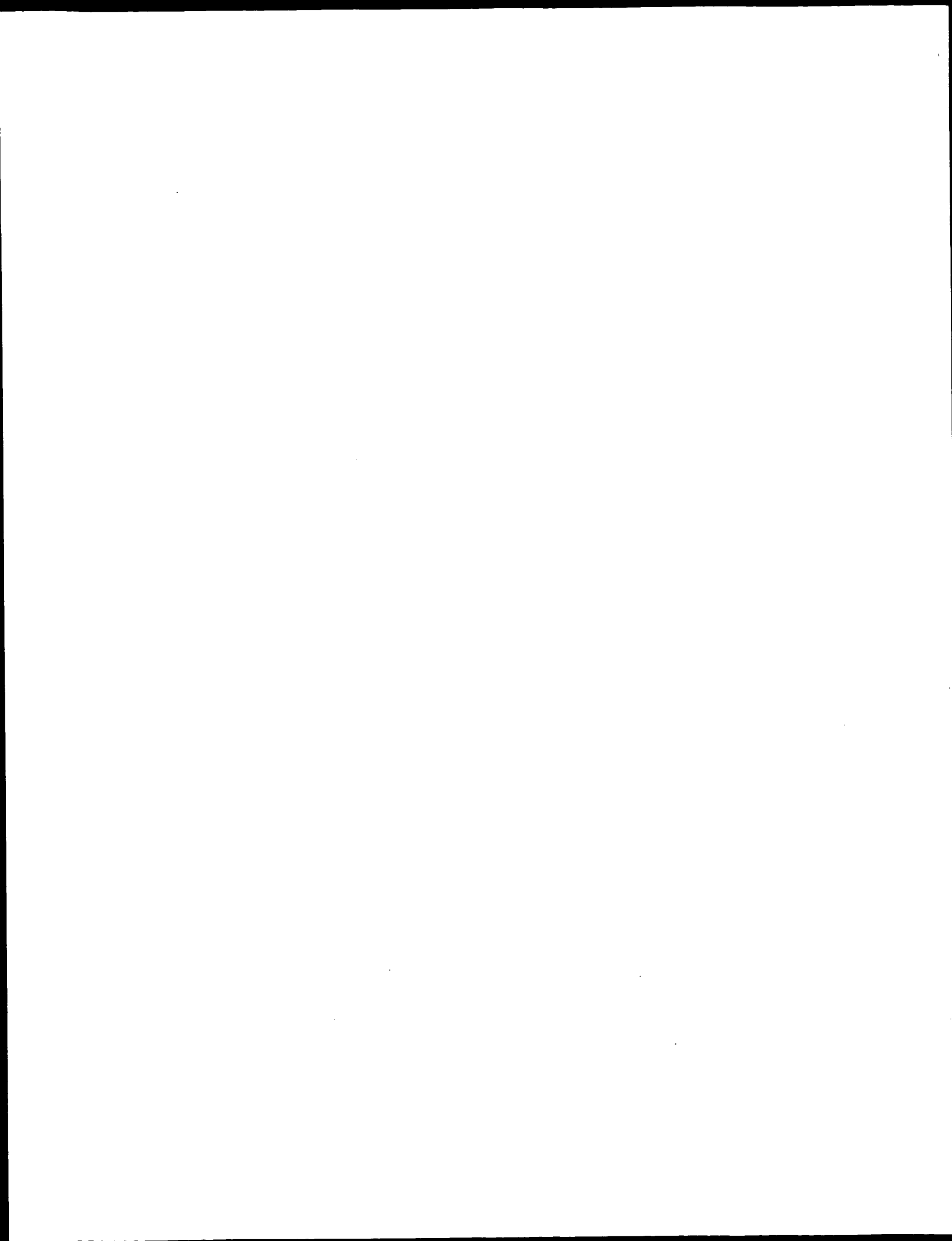
Name and Address TAKASHIMA, Hajime Fujimura Yamato Seimei Bldg. 2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0044 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer HONDA Masashi Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--



PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)	
International application No. PCT/JP00/03373	Applicant's or agent's file reference 09361
International filing date (day/month/year) 25 May 2000 (25.05.00)	Priority date (day/month/year) 25 May 1999 (25.05.99)
Applicant KAWASAKI, Masakazu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
07 December 2000 (07.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Kiwa Mpay Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

